Aus der Kinderklinik der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. G. A. von Harnack

VERHALTEN DER KATECHOLAMINE UND DES CYCLISCHEN ADENOSIN 3′, 5′ – MONOPHOSPHATS BEIM ALLERGISCH UND ANSTRENGUNGSBEDINGTEN ASTHMA BRONCHIALE IM KINDESALTER

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Franz Beerboom

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543915_0028

Aus der Kinderklinik der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. G. A. von Harnack

VERHALTEN DER KATECHOLAMINE UND DES CYCLISCHEN ADENOSIN 3', 5'– MONOPHOSPHATS BEIM ALLERGISCH UND ANSTRENGUNGSBEDINGTEN ASTHMA BRONCHIALE IM KINDESALTER

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Franz Beerboom

1983

Herrn Prof. Dr. Dr. D. Reinhardt bin ich für die
Überlassung des Themas und die Ermöglichung
der Arbeit zu Dank verpflichtet.
Besonders danke ich ihm für seine ständige
Bereitschaft zu beratendem Gespräch und
für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Hopf

Referent
gez.: Prof. Dr. Dr. Reinhardt

Koreferent
gez.: Prof Dr. Dr. Borchard

Gliederung

1. Einleitung

1.1. Einteilungsprinzipien des kindlichen Asthmas

1.2. Ziel der Untersuchung

2. Methoden

3. Ergebnisse

3.1. Einfluß einer submaximalen Laufbelastung auf den bronchialen Strömungswiderstand, sowie den Gehalt an Serumkatecholaminen und cyclischen AMP bei Kindern mit und ohne Anstrengungsasthma

3.2. Einfluß einer Allergenprovokation auf den bronchialen Strömungswiderstand, sowie den Serumkatecholamin- und Serum-cAMP Gehalt bei Kindern mit allergischem Asthma bronchiale

3.3. Vergleichende Untersuchungen zur Behandlung der laufbedingten Bronchokonstriktion mit dem alpha-Blocker Phentolamin und dem Antiallergikum Dinatriumchromoglycikum

4. Diskussion

1. Einleitung

1.1. Einteilungsprinzipien des kindlichen Asthmas

Den verschiedenen Formen des Asthma bronchiale sind eine Schleimhautschwellung, eine vermehrte Schleimproduktion sowie eine Bronchokonstriktion gemeinsam. Dennoch sind die Ursachen, die zum Asthma-Syndrom führen, unterschiedlich und zum Teil auch noch keineswegs geklärt. Dies wird auch deutlich in den unterschiedlichen Einteilungsmöglichkeiten für das kindliche Asthma bronchiale, das sich generell nach der Verlaufsform, dem Schweregrad oder nach den möglichen Ursachen einteilen läßt (Abb. 1).
Während die Einteilung nach Schweregrad und der Verlaufsform lediglich eine grob orientierende Hilfe für den praktisch tätigen Arzt darstellt, sind die pathogenetischen Mechanismen und damit die Möglichkeiten zur Untergliederung des Asthma bronchiale im Hinblick auf eine kausale, gezielte Therapie noch weitgehend unklar.
Die häufigste Ursache für das kindliche Asthma bronchiale dürfte dabei eine allergische Sofortreaktion sein, die über eine Interaktion des Allergens mit dem mastzellständigen Antikörper, dem IgE, zu einer Degranulation der histaminhaltigen Granula in

der Mastzelle führt und über die freigesetzten Mediatoren, zu denen neben dem Histamin auch die slow reacting substance (SRS) und das Serotonin gehören, eine Bronchokonstriktion auslöst. Darüberhinaus spielen sicherlich auch verzögerte, IgE vermittelte Immunantworten, bei denen ebenfalls Histamin freigesetzt wird, als Auslösemechanismen für das kindliche Asthma bronchiale ursächlich eine Rolle. Neben dieser extrinsic-atopischen Form des Asthma bronchiale besteht auch eine sogenannte extrinsic, nicht-atopische Form, bei der die Immunantwort über IgM- und/oder IgG-Antikörper ausgelöst wird.

Unter Zugrundelegung eines weiteren dritten Pathomechanismus wird in der Literatur ein weiterer Typus beschrieben, der mit dem Begriff des sogenannten intrinsic Asthma bronchiale belegt wird (4). Diese Asthmaform ist in ihrem Mechanismus noch weitgehend unklar, von einigen Autoren wird als Ursache eine Antikörperbildung gegen die glatte Bronchialmuskulatur angenommen. In einem Teil der Fälle deckt sich diese Asthmaform aber auch mit dem sogenannten infektbedingten Asthmabronchiale, bei dem im Rahmen eines banalen Infektes der oberen Luftwege ein schwerer Asthmaanfall ausgelöst werden kann, ohne das mit den gängigen diagnostischen Methoden ein Allergienachweis

UNIV. LEIDEN MED.

möglich wäre (Abb. 1). Ob diesem infektbedingten Asthma eine IgE vermittelte Reaktion auf Bakterien oder virale Toxine zugrunde liegt, wie es bisher postuliert wird, ist noch keineswegs geklärt.
All diesen verschiedenen Typen des Asthma bronchiale, die unter Umständen auch isoliert vorkommen können, ist neben der einheitlichen Symptomatik auch gemeinsam, daß sie bei einem großen Teil der Patienten ein sogenanntes hyperreagibles Bronchialsystem bedingen können. Dieser Begriff des hyperreagiblen Bronchialsystems belegt dabei eine Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten exogenen Reizen wie psychischen, physischen und hormonellen Einflüssen. Obwohl in den weitaus meisten Fällen das sogenannte Anstrengungsasthma (exercise-induced asthma) nur dann besteht, wenn eine der genannten Asthmaformen vorliegt, stellt bei manchen Kindern die körperliche Anstrengung den einzigen auslösenden Reiz für eine Bronchokonstriktion dar, so daß von einigen Autoren das Anstrengungsasthma als eigenständiger Typ des kindlichen Asthma bronchiale bezeichnet wird (4, 17).
Welche Faktoren letzten Endes diesem hyperreagiblen Bronchialsystem, das sich als sogenanntes Anstrengungsasthma ausdrücken kann, zugrunde liegt, ist bisher Gegenstand zahlreicher Diskussionen.
Von einigen Autoren wird ein Wärmeentzug der

Bronchialmucosa als möglich angenommen (10), andere vermuten, daß eine Imbalance innerhalb des vegetativen Nervensystems für eine Bronchokonstriktion verantwortlich sein kann. Eine solche Dysfunktion innerhalb des vegetativen Nervensystems könnte sicherlich auch bei anderen Formen des Asthma bronchiale mitbeteiligt sein. Es wird allgemein angenommen, daß zumindest bei einem Teil der Patienten eine verminderte Ansprechbarkeit der adrenergen beta-Rezeptoren und/oder eine gesteigerte Empfindlichkeit für alpha-adrenerge bzw. cholinerge Rezeptoren zugrunde liegt (19). Die genannten Mechanismen würden dazu führen, daß der physiologischerweise aufrechterhaltene Tonus der glatten Bronchialmuskulatur in Richtung einer Bronchokonstriktion verschoben wird. Während der sogenannten "beta-adrenergen Theorie" von SZENTIVANYI (19) eine verminderte Empfindlichkeit oder ein Defekt der adrenergen beta-Rezeptoren zugrunde liegt, wird von anderen Autoren (3) alpha-adrenergen Rezeptoren, deren Existenz jedoch keineswegs gesichert ist, eine modulatorische Rolle bei der Regulation des glattmuskulären Bronchialtonus zugesprochen.

1.2. Ziel der Untersuchungen

Die folgenden Untersuchungen basieren auf drei Überlegungen:

1. Seit den Untersuchungen von SUTHERLAND and al. (18) ist bekannt, daß das cyclische Adenosin 3′, 5′-monophosphat intrazelluläre Überträgerfunktionen für die beta-adrenergen Wirkungen übernimmt. Bei einer verminderten Ansprechbarkeit der adrenergen beta-Rezeptoren müßte somit das cyclische AMP als Vermittler beta-adrenerger Wirkungen eine verminderte Akkumulation zeigen. Wir haben daher bei Patienten, die nach einer Laufbelastung oder nach einer inhalativen Provokation eine Bronchokonstriktion zeigten, den Gehalt an cyclischem AMP im Serum bestimmt und ihn mit dem einer asthmatischen Vergleichsgruppe, die keinen Asthmaanfall nach einer körperlichen Belastung bekam, verglichen.
2. Untersuchungen von GROBECKER et al. (5) konnten nachweisen, daß bei Probanden nach Einnahme eines beta-Blockers der streßbedingte Katecholaminanstieg wesentlich ausgeprägter war. Nach Ansicht der Autoren stellt diese vermehrte Katecholaminausschüttung unter beta-Rezeptorenblockade einen reflektorischen Kompensationsmechanismus dar: Die Noradrenalinausschüttung soll zu einer vermehrten beta-Rezeptor-

stimulation führen. Wenn bei Patienten mit Asthma bronchiale eine genetisch determinierte beta-Rezeptorenblockade ursächlich an einer Entstehung eines Asthmaanfalls beteiligt sein soll, könnte vermutet werden, daß ein Asthmaanfall ebenfalls mit einer vermehrten Katecholaminfreisetzung einhergeht. Um dies zu untersuchen, haben wir vor und nach verschiedenen Provokationstests, die bei Kindern zu einem Asthmaanfall führten, den Serumgehalt an Noradrenalin und Adrenalin bestimmt.

3. Wenn alpha-adrenerge Rezeptoren an der Regulation des Bronchialtonus mit einer Bronchokonstriktion beteiligt sind, könnte eine vermehrte Noradrenalinfreisetzung über eine alpha-Rezeptor vermittelte Bronchokonstriktion einen Asthmaanfall mit unterhalten bzw. mit auslösen. Wenn dies der Fall ist, müßte in der therapeutischen Anwendung eines alpha-Rezeptorenblockers ein neues therapeutisches Prinzip zur prophylaktischen Therapie des Asthma bronchiale begründet liegen. Um dies zu untersuchen, haben wir bei den Kindern, die nach einer Laufbelastung einen Asthmaanfall entwickelten, die Laufbelastung unter einer alpha-adrenolytischen Therapie mit Phentolamin wiederholt.

2. Methoden

Die Untersuchungen wurden an einem Kollektiv von 26 asthmatischen Kindern, die ein Alter von 8 bis 17 Jahren (Mittelwert 12,5 JAhre) hatten, durchgeführt. 21 dieser Kinder wurden einem submaximalen Lauftest von 7 Minuten unterworfem. Nach Untersuchungen von GODFREY (4) ist im Kindesalter eine Laufbelastung zu ebener Erde von 5 bis 7 Minuten ein stärkerer Reiz für die Auslösung eines Asthmaanfalls als z. B. Schwimmen oder Fahrradfahren.
Bei 5 weiteren Kindern wurde eine inhalative Provokation mit verschiedenen Allergenen durchgeführt.
Der bronchiale Strömungswiderstand - die Resistance (R_t) - wurde unter Kontrollbedingungen vor dem Lauf bzw. vor der Provokation und sofort sowie alle zwei Minuten nach den Provokationstests bestimmt. Die Registrierung der Resistance erfolgte dabei in einem Ganzkörperpletysmographen der Firma Siemens. Ein Ansteigen der Resistance um mehr als 4 cm H_2O/l/sec wurde als Indikator für eine Bronchokonstriktion angesehen.
11 der 21 Kinder, die einem submaximalen Lauftest zu ebener Erde unterzogen wurden, zeigten nach der Belastung einen Asthmaanfall, der mit einem Anstieg

der Resistance einherging, während 10 asthmatische Kinder die Laufbelastung ohne einen Asthmaanfall tolerierten.

Vor dem Lauftest sowie sofort nach dem Lauf und vor der ersten Registrierung der Resistance wurde venöses Blut zur Bestimmung der Serumkatecholamine und des cyclischen AMPs entnommen. Nach Zentrifugation bei 2^{o} C wurde das Plasma abgetrennt und zur Bestimmung eingefroren. Bei einem Patienten, der eine laufbedingte Bronchokonstriktion aufwies und bei einem Patienten, der eine Laufbelastung ohne Bronchokonstriktion tolerierte, wurde zur Ermittlung der Katecholaminkinetik sofort, sowie 1, 3 und 4 Minuten nach der Belastung Blut zur Bestimmung der Plasmakatecholamine entnommen. 5 Kinder, die einer inhalativen Allergenprovokation unterworfen wurden, entwickelten einen starken Asthmaanfall, der mit einem Anstieg des bronchialen Strömungswiderstandes einherging. Auch bei diesen Kindern wurde vor dem Provokationstest sowie im Asthmaanfall Blut zur Bestimmung der Plasmakatecholamine und des cyclischen AMPs entnommen. Das Plasma wurde nach der oben erwähnten Methode eingefroren. Bei 8 der 11 Kinder, die nach der körperlichen Belastung eine Asthmaanfall entwickelten, wurde in einer weiteren Untersuchungs-

serie untersucht, ob die Inhalation des adrenergen alpha-Blockers Phentolamin einen protektiven Effekt auf das anstrengungsbedingte Asthma hatte. Phentolamin wurde dabei durch Inhalation von 10 mg, die in 3 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst waren, unter ständiger Blutdruckmessung vor dem Lauftest inhaliert. In einem weiteren Test erhielten 7 der 11 Kinder, die ein Anstrengungsasthma gezeigt hatten, außerdem zum Vergleich Dinatrium-chromoglycikum (Intal^{R}).

Die Bestimmung von Noradrenalin und Adrenalin erfolgte nach dem von PEULER und JOHNSON (13) entwickelten radioenzymatischen Verfahren. Diese Methode basiert auf dem Transfer einer radioaktiven Methylgruppe vom S-adenosyl-l-methionin durch die Katecholamin-O-methyltransferase auf das Akzeptor-Katecholamin, das dann durch eine Dünnschicht-chromatographie abgetrennt wird. Das cyclische AMP wurde mit Hilfe eines kompetitiven Proteinbindungs-assays bestimmt (cAMP kit von AMERSHAN und BUCHLER).

Für alle Versuche wurden die Mittelwerte und ihre Standardabweichungen ermittelt. Die Signifikanzen wurden mit Hilfe des gepaarten t-Testes berechnet.

der Resistance einherging, während 10 asthmatische Kinder die Laufbelastung ohne einen Asthmaanfall tolerierten.

Vor dem Lauftest sowie sofort nach dem Lauf und vor der ersten Registrierung der Resistance wurde venöses Blut zur Bestimmung der Serumkatecholamine und des cyclischen AMPs entnommen. Nach Zentrifugation bei 2^{o} C wurde das Plasma abgetrennt und zur Bestimmung eingefroren. Bei einem Patienten, der eine laufbedingte Bronchokonstriktion aufwies und bei einem Patienten, der eine Laufbelastung ohne Bronchokonstriktion tolerierte, wurde zur Ermittlung der Katecholaminkinetik sofort, sowie 1, 3 und 4 Minuten nach der Belastung Blut zur Bestimmung der Plasmakatecholamine entnommen. 5 Kinder, die einer inhalativen Allergenprovokation unterworfen wurden, entwickelten einen starken Asthmaanfall, der mit einem Anstieg des bronchialen Strömungswiderstandes einherging. Auch bei diesen Kindern wurde vor dem Provokationstest sowie im Asthmaanfall Blut zur Bestimmung der Plasmakatecholamine und des cyclischen AMPs entnommen. Das Plasma wurde nach der oben erwähnten Methode eingefroren. Bei 8 der 11 Kinder, die nach der körperlichen Belastung eine Asthmaanfall entwickelten, wurde in einer weiteren Untersuchungs-

serie untersucht, ob die Inhalation des adrenergen alpha-Blockers Phentolamin einen protektiven Effekt auf das anstrengungsbedingte Asthma hatte. Phentolamin wurde dabei durch Inhalation von 10 mg, die in 3 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst waren, unter ständiger Blutdruckmessung vor dem Lauftest inhaliert. In einem weiteren Test erhielten 7 der 11 Kinder, die ein Anstrengungsasthma gezeigt hatten, außerdem zum Vergleich Dinatrium-chromoglycikum (Intal^{R}).

Die Bestimmung von Noradrenalin und Adrenalin erfolgte nach dem von PEULER und JOHNSON (13) entwickelten radioenzymatischen Verfahren. Diese Methode basiert auf dem Transfer einer radioaktiven Methylgruppe vom S-adenosyl-l-methionin durch die Katecholamin-O-methyltransferase auf das Akzeptor-Katecholamin, das dann durch eine Dünnschicht-chromatographie abgetrennt wird. Das cyclische AMP wurde mit Hilfe eines kompetitiven Proteinbindungs-assays bestimmt (cAMP kit von AMERSHAN und BUCHLER).

Für alle Versuche wurden die Mittelwerte und ihre Standardabweichungen ermittelt. Die Signifikanzen wurden mit Hilfe des gepaarten t-Testes berechnet.

3. Ergebnisse

3.1. Einfluß einer submaximalen Laufbelastung auf den bronchialen Strömungswiderstand sowie den Gehalt an Serumkatecholaminen und cyclischem AMP bei Kindern mit und ohne Anstrengungsasthma

Ber 11 der 21 untersuchten Kinder kam es nach einem 7-minütigen Lauf zu ebener Erde zu einem signifikanten Anstieg der Resistance von 5.9 $\pm$ 0.65 auf 16.5 $\pm$ 1.8 cm H_2O/l/sec als Ausdruck eines Anstrengungsasthmas. Bei 10 der asthmatischen Kinder, die sich einer Laufbelastung unterzogen hatten, führte der 7-Minutenlauf zu keiner signifikanten Veränderung der Resistance, die unter Ruhebedingung bei 6.5 $\pm$ 1.4 und nach der Laufbelastung bei 7.7 $\pm$ 1.2 cm H_2O/l/sec lag.
Die Kinder, die eine laufbedingte Bronchokonstriktion aufwiesen, zeigten gegenüber der Gruppe, die kein Anstrengungsasthma hatte, auch ein unterschiedliches Verhalten des Plasmanoradrenalins (Abbildung 2).
Die unter Ruhebedingungen gemessenen Kontrollwerte waren in beiden untersuchten Gruppen identisch.
In der Gruppe der Kinder mit Anstrengungsasthma betrug der Ruhewert 290 $\pm$ 30 pg/ml und in der Gruppe ohne Anstrengungsasthma 274 $\pm$ 36 pg/ml.

Nach der 7-minütigen Laufbelastung stieg als Folge einer Noradrenalinausschüttung der Serumgehalt von Noradrenalin bei den Kindern, die kein Anstrengungsasthma zeigten, von 274 $\pm$ 36 auf 427 $\pm$ 56 pg/ml an ($p < 0.01$). Im Gegensatz dazu zeigten die Kinder, die eine laufbedingte Bronchokonstriktion hatten, einen wesentlich deutlicheren Anstieg des Plasmanoradrenalingehalts. Wie der Abbildung 2 zu entnehmen ist, zeigten dabei 3 der 11 Patienten einen exzessiven Noradrenalinanstieg, während er bei den übrigen 8 Patienten geringer, aber immer noch signifikant stärker ausgeprägt war als bei den Kindern ohne Anstrengungsasthma. Der mittlere Noradrenalinspiegel lag bei 1189 $\pm$ 209 pg/ml und war somit hoch signifikant ($p < 0.005$) verschieden von dem nach dem Lauf gemessenen Wert bei den Kindern ohne Anstrengungsasthma. Die 7-minütige Laufbelastung führte in beiden untersuchten Gruppen zu einem signifikanten Anstieg des Plasma cAMP-Gehaltes. Während in der Gruppe der Kinder mit laufbedingter Bronchokonstriktion ein Anstieg von 17.0 $\pm$ 1.3 auf 21.0 $\pm$ 1.5 pg/ml erfolgte, war in der Gruppe der Kinder ohne Anstrengungsasthma ein Anstieg von 15.3 $\pm$ 1.3 auf 20.6 $\pm$ 1.3 pg/ml zu verzeichnen. Ein Unterschied im Ausmaß des cAMP-Anstieges bestand jedoch bei einem Vergleich der beiden Gruppen nicht (Abbildung 3).

Im Gegensatz zu den Noradrenalin- und cAMP-Werten ergab die Bestimmung des Serumadrenalins weder in der Gruppe der Kinder mit noch in der Gruppe der Kinder ohne Anstrengungsasthma einen signifikanten Anstieg. Lediglich bei einer Patientin, einem 17-jährigen Mädchen, entwickelte sich nicht nur eine ausgeprägte Bronchokonstriktion, sondern - offenbar als Ausdruck eines extremen Streßzustandes, die Patientin war untrainiert - ein Anstieg des Adrenalins von 60 vor auf 1446 pg/ml nach dem Lauf (Abbildung 4).

Der zeitliche Verlauf des bronchialen Strömungswiderstandes und des Noradrenalingehaltes im Serum nach dem Lauf ist für ein Kind mit und für ein Kind ohne Anstrengungsasthma in der Abbildung 5 dargestellt. Wie ersichtlich wird, ist die Kinetik des nach dem Lauf bestimmten bronchialen Strömungswiderstandes und der Plasmakatecholamine nicht identisch: Während der bronchiale Strömungswiderstand sogar nach dem Laufen noch leicht ansteigt, um dann erst langsam abzufallen, zeigt das Noradrenalin im Serum einen biexponentiellen Abfall, wobei einem raschen Abfall während der ersten Minute ein langsamer Abfall während der folgenden Minuten folgt.

3.2. Einfluß einer Allergenprovokation auf den bronchialen Strömungswiderstand sowie den Serumkatecholamin- und Serum-cAMP-Gehalt bei Kindern mit allergischem Asthma bronchiale

Nach einer Provokation mit wässrigen Allergenextrakten kam es bei 5 Patienten, bei denen die Allergielage zuvor durch einen Pricktest und RAST abgeklärt worden war, zu einem ausgeprägten Asthmaanfall, der mit einem signifikanten Anstieg der Resistance einherging (Abbildung 6). Obwohl die Patienten zum Teil auch subjektiv starke Atemnotgefühle hatten, blieb der Noradrenalinspiegel unverändert, wie der Serumgehalt von Noradrenalin vor und im Asthmaanfall zeigt. Dagegen kam es nach der Allergenprovokation zu einem signifikanten Abfall des Serum-cAMP-Gehaltes (Abbildung 6).

3.3. Vergleichende Untersuchungen zur Behandlung der laufbedingten Bronchokonstriktion mit dem alpha-Blocker Phentolamin und dem Antiallergikum Dinatriumchromoglycikum

Wenn eine durch körperliche Anstrengung ausgelöste Freisetzung von Noradrenalin über bronchialständige alpha-adrenerge Rezeptoren eine Bronchokonstriktion auslöst, muß einer Blockade der alpha-Rezeptoren ein antiasthmatischer Effekt zukommen. Um das zu untersuchen, haben wir bei 8 der 11 Patienten, bei denen es nach einem Belastungslauf zu einer Bronchokonstriktion gekommen war, vor einem erneuten 7-Minutenlauf 10 mg Phentolamin über einen Inhalator verabreicht. Wie ständige Blutdruckkontrollen während der Inhalation zeigten, hatte diese Dosis keinen Einfluß auf den Blutdruck.
Wie aus Abbildung 7 hervorgeht, war der laufbedingte Resistanceanstieg im Mittel deutlich gegenüber dem unter Kontrollbedingungen gemessenen Resistanceanstieg reduziert. Nur 2 der 8 untersuchten Patienten zeigten auch unter Phentolamin einen pathologischen Anstieg des bronchialen Strömungswiderstandes. Wie die Untersuchungen mit Dinatriumchromoglycikum, das 7 der 11 Patienten mit Anstrengungsasthma erhielten,

nachwies, war der protektive Effekt dieser Substanz, der gegenüber dem Anstrengungsasthma ja auch in der Literatur hinreichend belegt ist, nicht ausgeprägter als der des Phentolamins (Abbildung 7). Dieser Befund zeigt somit, daß einer alpha-adrenergen bronchokonstriktorischen Komponente zumindest beim Anstrengungsasthma eine gewisse Bedeutung zukommt.

4. Diskussion

Die Mechanismen, die dem Phänomen des Anstrengungsasthma (exercise induced asthma) zugrunde liegen, sind weitgehend ungeklärt. In erster Linie sind Kinder, die im Rahmen einer der bekannten Ursachen des Asthma bronchiale ein hyperreagibles Bronchialsystem entwickeln, vom Anstrengungsasthma betroffen. In seltenen Fällen kommt jedoch auch ein isoliertes Anstrengungsasthma vor, so daß ein eigenständiger Mechanismus postuliert wurde. Da zahlreiche Substanzen, die über unterschiedliche Mechanismen in das Asthma bronchiale eingreifen, auch einen protektiven Effekt gegenüber dem Anstrengungsasthma haben (4), wird vermutet, daß dem Anstrengungsasthma ein multifaktorielles Geschehen zugrunde liegen muß. Die Tatsache jedoch, daß die pharmakologische Beeinflussung des glattmuskulären Bronchialtonus auf unterschiedlichen Ebenen stattfindet, schließt das Zugrundeliegen eines einzigen Mechanismus für das Anstrengungsasthma nicht aus.
Neben dem Wärmeentzug der Bronchialmucosa, der als einer der Pathomechanismen für das Anstrengungsasthma postuliert wird, wird einer Dysfunktion des vegetativen Nervensystems ebenfalls eine Bedeutung

beigemessen. Ein Konzept, das einen Defekt der adrenergen beta-Rezeptoren als Ursache für eine daraus resultierende Bronchokonstriktion vermutet, hat bisher als sogenannte "beta-adrenerge Theorie" weitgehend Anklang gefunden (19), obwohl diese Theorie noch keineswege belegt ist. Nach neueren Untersuchungen gibt es keinen Zweifel daran, daß das Bronchialsystem alpha-adrenerge Rezeptoren enthält und daß deren Stimulation zu einer Bronchokonstriktion führen kann (3, 16).
Die vorliegende Untersuchung sollte daher die Frage klären, ob einem alpha-adrenergen Mechanismus der Bronchialmuskulatur bei verschiedenen Formen des Asthma bronchiale im Kindesalter eine Bedeutung zukommt und ob die daraus möglicherweise resultierende Therapie mit alpha-Adrenolytika für das Asthma bronchiale im Kindesalter eine Rolle spielt.
Noradrenalin wird durch körperliche Belastung freigesetzt (6). Bei Probanden, die unter einer Medikation mit beta-Blockern standen, war diese Freisetzung wesentlich stärker ausgeprägt (5), so daß man vermuten kann, daß ein genetisch determinierter Defekt der adrenergen beta-Rezeptoren ebenfalls zu einer vermehrten Freisetzung von Noradrenalin führen kann. Da Noradrenalin eine stärkere Affinität zu den adrenergen alpha- als zu

den adrenergen beta-Rezeptoren hat, könnte ein solcher Mechanismus für eine alpha-adrenerg bedingte Bronchokonstriktion verantwortlich sein. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen zumindest einen Teil der Hypothese, indem sie zeigen, daß bei Kindern mit Anstrengungsasthma eine Laufbelastung zu ebener Erde nicht nur zu einem Anstieg des bronchialen Strömungswiderstandes führte, sondern auch einen wesentlich ausgeprägteren Anstieg des freien Plasmanoradrenalins bedingte. Die Tatsache jedoch, daß nach der Laufbelastung der bronchiale Strömungswiderstand zunächst anstieg und nach Durchschreiten des Maximums nur langsam abfiel, während das Noradrenalin einen sofortigen biexponentiellen Abfall zeigte, könnte als Gegenargument gegen diese Hypothese gewertet werden. Man kann jedoch vermuten, daß dem exzessiven Anstieg des freien Plasmanoradrenalins nur eine Trigger- oder Auslösefunktion für das Anstrengungsasthma zukommt und daß neben dem Noradrenalin offenbar noch andere Faktoren am Belastungsasthma beteiligt sein müssen. Hierfür spricht auch die Tatsache, daß nicht nur das alpha-Adrenolytikum Phentolamin, sondern auch das Dinatriumchromoglycikum unsere Patienten vor dem Belastungsasthma zu schützen vermochte. Da dem Dinatriumchromoglycikum eine mastzellstabili-

sierende Wirkung und damit eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung allergischer Mediatoren zugesprochen wird, kann den Katecholaminen nur eine Teilfunktion beim Anstrengungsasthma zukommen. Die protektive Wirkung von Phentolamin gegenüber dem Anstrengungsasthma steht in Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen, die eine gute Wirksamkeit des alpha-Blockers Tymoxamin gegenüber dem Anstrengungsasthma bei Erwachsenen festellen konnten (11). Phentolamin blockiert nicht die laufbedingte Freisetzung von Noradrenalin (10). Es muß somit angenommen werden, daß dieses alpha-Adrenolytikum nicht in den Freisetzungsmechanismus von Noradrenalin eingreift, sondern daß der Wirkeffekt beim Asthma bronchiale auf einer Blockade postsynaptischer alpha-Rezeptoren beruht. Somit liefern die vorliegenden Untersuchungen einen weiteren Hinweis dafür, daß entgegen der ursprünglichen Annahme das menschliche Bronchialsystem alpha-adrenerge Rezeptoren besitzt, deren Stimulation den Bronchialtonus entscheidend moduliert. Die im Vergleich zu Dinatriumchromoglycikum gute Wirkung von Phentolamin beim Anstrengungsasthma (10) spricht dafür, daß neben den bisher gängigen therapeutischen Prinzipien beim Asthma bronchiale auch einer Medikation mit alpha-Adrenolytika eine

Bedeutung zukommen dürfte.

Nach Untersuchungen von SIMONSON et al (16) spielt eine alpha-Rezeptor vermittelte Bronchokonstriktion an menschlichen Bronchialsystemen nur dann eine Rolle, wenn gleichzeitig eine beta-Rezeptorenblockade vorliegt. Dieses legt die Vermutung nahe, daß bei einer zugrunde liegenden beta-Rezeptorenblockade eine übermäßige Noradrenalinfreisetzung verursacht wird und sich das Gleichgewicht der beta-adrenergen zu den alpha-adrenergen Rezeptoren zugunsten der letzteren verschiebt. Der vorliegende Befund, daß sich sowohl bei den Kindern mit, als auch bei denen ohne Anstrengungsasthma, ein identischer Anstieg des die beta-adrenergen Wirkungen vermittelndencAMPs fand, widerspricht diesen Überlegungen nicht. Bei dem starken Anstieg des Serumnoradrenalins hätte als Ausdruck einer vermehrten beta-Rezeptorstimulation eine Erhöhung des Serum-cAMPs erwartet werden müssen.

Der Befund, daß die körperliche Anstrengung bei unseren Kindern nicht zu einem Anstieg des Plasmaadrenalins führte, stimmt ferner überein mit kürzlich publizierten Befunden von BEIL et al (1), die nachweisen konnten, daß das Nebennierenmark lediglich auf einen ausgeprägten Streß oder eine ausgeprägte Anstrengung mit einer Adrenalinausschüttung reagiert

(14). Eine Hypoxie als Ursache für die Noradrenalinfreisetzung muß ausgeschlossen werden, da auch bei den Patienten, die nach einer inhalativen Provokation mit Antigenlösungen eine Bronchokonstriktion entwickelten, keinen Noradrenalinanstieg zeigten. Somit kann vermutet werden, daß die Noradrenalinfreisetzung, wie wir sie bei unseren Kindern mit Anstrengungsasthma sahen, nicht Folge, sondern Ursache der laufbedingten Bronchokonstriktion ist. Andernfalls hätten auch die Kinder unter einer allergenbedingten Bronchokonstriktion eine vermehrte Noradrenalinfreisetzung zeigen müssen, zumal die Anstiege des bronchialen Strömungswiderstandes in beiden Kollektiven - der Gruppe mit Anstrengungsasthma und der Gruppe mit allergisch bedingtem Asthma - identisch waren. Die Beobachtung, daß das cyclische AMP im Plasma nach Allergenprovokation einen Abfall zeigte, ist nicht zu verstehen. Es besteht jedoch die Hypothese, daß eine Antigen-IgE Interaktion in den Mastzellen und basophilen Granulocyten zu einer Verminderung des intrazellulären cAMPs führt und daß diese Verminderung letztendlich die Freisetzung der endogenen Transmitter vermittelt (9). Da das extrazelluläre cAMP in einem Gleichgewicht mit dem intrazellulären cAMP-Gehalt steht (2), mag der

Abfall des Plasma-cAMPs, wie er sich bei unseren Kindern nach Allergenprovokation darstellte, die intrazellulären Veränderungen des cAMPs wiederspiegeln.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen somit, daß dem anstrengungs- und allergisch-bedingten Asthma im Kindesalter offenbar verschiedene Mechanismen zugrunde liegen. Die Untersuchungen mit Phentolamin zeigen ferner, daß der Blockade mit alpha-adrenergen Rezeptoren eine gewisse therapeutische Bedeutung zukommt. Ob dieses therapeutische Prinzip bei allen asthmatischen Formen wirksam ist und inwieweit die zusätzlich bekannten therapeutischen Prinzipien durch die Möglichkeit einer alpha-adrenergen Blockade ergänzt werden, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Abb. 1: Tabelle der Einteilungskriterien des kindlichen Asthma bronchiale

1. latentes Asthma	klinisch erscheinungsfrei, nur unter Belastung manifest	1. allergische Sofortreaktion als extrinsic-atopische Form
2. Schweregrad I = leichtes Asthma	leichter durch Bronchospasmolytika behebbarer Bronchospasmus, Atemnot bei körperlicher Anstrengung	2. extrinsic-nicht atopische Form
3. Schweregrad II = mittelschweres A.	Anfallsasthma mit 1 - 2 Anfällen pro Woche	3. intrinsic Asthma bronchiale
4. Schweregrad III = schweres Asthma	gehäufte, oft täglich mehrfache Asthmaanfälle mit nur z.T. reversibler Einschränkung der Lungenfunktion oder anfallfreiem Dauerasthma	modifizierte Faktoren psychische Faktoren Infekte körperliche Anstrengung
5. Schweregrad IV = außergewöhnlich schweres Asthma	chronisches Dauerasthma unter Sekundärschäden	

Abbildungen

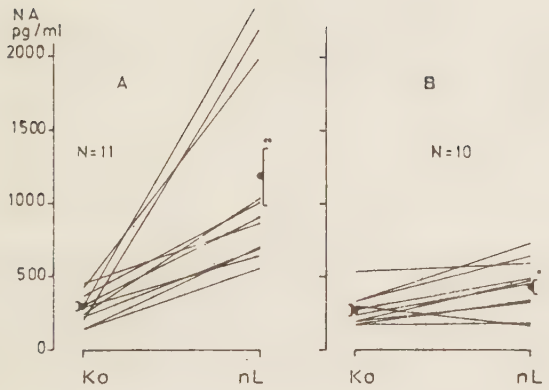

Abb. 2: Einfluß eines 7-Minutenlaufes auf den Plasmanoradrenalingehalt bei asthmatischen Kindern mit (A) und ohne (B) Anstrengungsasthma.
R_t-Anstieg in A: 10,6 cm/H_2O/sec
B: 1,2 cm/H_2O/sec
In der Abbildung sind sowohl die Einzelwerte als auch die Mittelwerte und deren Standardabweichung (•) unter Kontrollbedingungen (Ko) und nach dem Lauf (nL) angegeben.

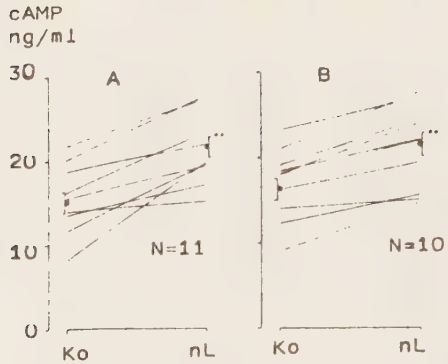

Abb. 3 A und B: Einfluß einer 7-minütigen Laufbelastung auf den Plasmagehalt an cyclischen AMP bei asthmatischen Kindern mit (A) und ohne (B) Anstrengungsasthma. In der Abbildung sind sowohl die Einzelwerte als auch die Mittelwerte und deren Standardabweichungen (•) unter Kontrollbedingungen (Ko) und nach dem Lauf (nL) angegeben.

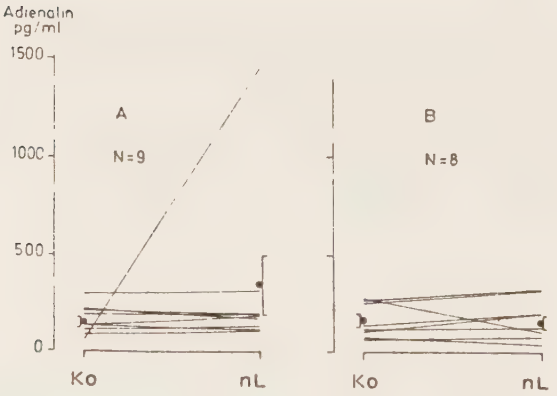

Abb. 4 A und B: Einfluß einer 7-minütigen Laufbelastung auf den Plasmaadrenalingehalt bei asthmatischen Kindern mit (A) und ohne (B) Anstrengungsasthma. In der Abbildung sind sowohl die Einzelwerte als auch die Mittelwerte und deren Standardabweichung (•) unter Kontrollbedingungen (Ko) und nach dem Lauf (nL) angegeben.

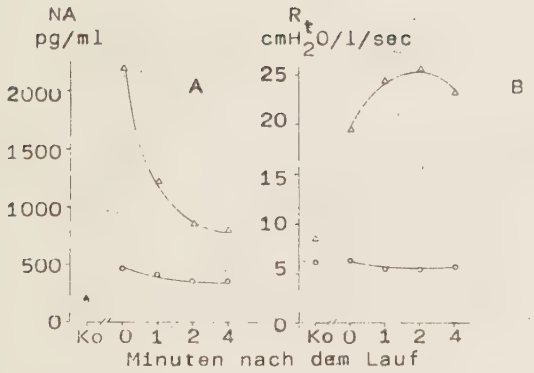

Abb. 5: Einzelkurven für den Plasmanoradrenalingehalt (A) und den bronchialen Strömungswiderstand (R_t; B) bei einem Patienten mit (▲) und einem Patienten ohne Anstrengungsasthma (o).

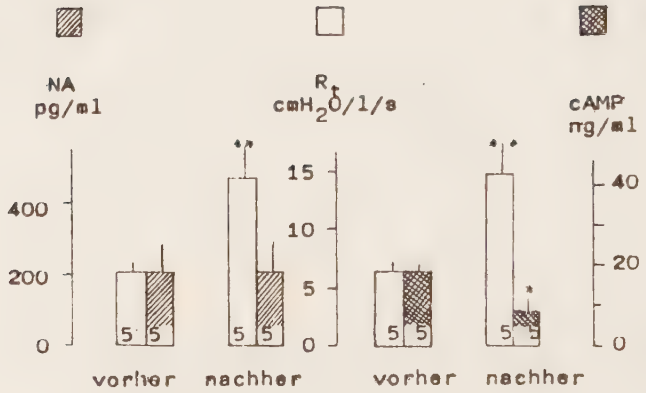

Abb. 6: Noradrenalingehalt (NA), cAMP-Gehalt und bronchialer Strömungswiderstand (R_t) bei 5 Kindern, die unter einer Allergenprovokation mit wässrigen Allergenlösungen einen Asthmaanfall entwickelten.

NA: ▨ cAMP: ▩ R_t: □

$p < 0,05$ $p < 0,005$ verglichen mit der Kontrollgruppe

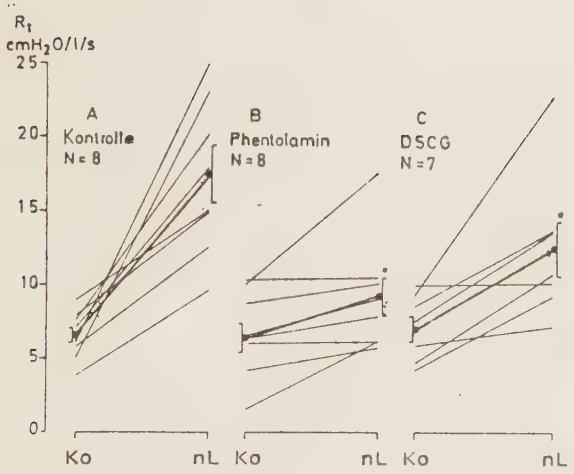

Abb. 7: Einfluß von Phentolamin und Dinatriumchromoglycikum (DSCG) auf das Verhalten des bronchialen Strömungswiderstandes vor (Ko) und nach Laufbelastung (nL) bei Kindern mit Anstrengungsasthma. $p < 0,02$ signifikant verschieden vom Anstieg des Atemwegwiderstandes unter Kontrollbedingungen. Es sind die Einzelwerte als auch die Mittelwerte und deren Standardabweichung angegeben.

Literatur

1. BEIL, M., BRECHT, H.M., RASCHE, B.:
Plasma catecholamines in exercise induced bronchoconstriction.
Klin. Wschr. 55, 577 - 881 (1977).

2. BROADUS, A.E.:
Clinical cyclic nucleotide research
Advances in cyclic nucleotide research
Eds. D. GREENGARD and G.A. ROBINSON,
Raven Press 8, 509 - 548 (1977).

3. FLEISCH, J.H., KENT, K.M., COOPER, Th.:
Drug receptors in smooth muscle. In: Asthma, physiology, immunpharmacology and treatment.
Academic Press, New York, p. 139 (1973).

4. GODFREY, S., KÖNIG, P.:
Inhibition of exercise induced asthma by different pathological pathways.
Thorax 31, 137 - 143 (1976).

5. GROBECKER, H., Mc. CORTHY, H., SAAVEDRA, J.M., CHIUEH, C.C.:
Dopamine -β-hydroxylase activity and catecholamine concentrations in plasma: experimental and

essential hypertension
Postgraduate Medical Journal 53, 43 - 48 (1977).

6. HÄGGENDAHL, J. HARTLEY, L.H., SALTIN, B.:
Arterial norepinephrine concentration during exercise in relation to relative work levels.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 26, 336 - 341 (1970).

7. IRVING, N.H., BRITTON, B.J., WOOD, W.G., PADGHAM, C., CARRUTHERS, M.:
Effect of -adrenergic blockade on plasma catecholamines in exercise.
Nature, 248, 531 - 533 (1974).

8. JONES, R.S., WHARTON, M.J., BUSTON, M.H.:
The place of physiological exercise and bronchodilatory drugs in assessment of the asthmatic child
Arch. Dis. Child. 38, 539 - 545 (1963).

9. LICHTENSTEIN, L.M.:
Mediators and the mechanism of their release
Chest, 73, 919 - 925 (1978).

10. Mc FADDEN, E.R., SOTER, N.A., INGRAM, R.H. (1980)
Magnitude and site of airway response to exercise in asthmatics in relation to arterial histamine levels. J. Allergy Clin. Immunol. 66, 472 - 477

11. PATEL, K.R., KERR, J.W.:
Alpha-receptor blocking drugs in bronchial asthma
Lancet, 1, 348 - 349 (1975).

12. PATEL, K. R., KERR, J.W., Mc. DONALD, E.B.,
Mc. KENZIE, A.M.:
The effect of thymoxamine and chromolyn sodium
on post-exercise bronchoconstriction in asthma.
Arch. Clin. Immunol. 57, 285 - 292 (1976).

13. PEULER, J.D., JOHNSON, G.A.:
Simultaneous single isotope radioenzymatic assay
of plasma norepinephrine, epinephrine and dopamine
Life Sciences, 21, 625 - 636 (1977).

14. PLANZ, G., WIETHOLD, G., APPEL, E., BÖHMER, D.,
PALM, D., GROBECKER, H.:
Correlation between increased dopamine-beta-
hydroxylase activity and catecholamine concentrations
in plasma: Determination of acute changes in
sympathetic activity in man
Eur. J. Clin. Pharmacol. 8, 181 - 188 (1975).

15. REINHARDT, D.:
Therapie des Asthma bronchiale im Kindesalter
Monatskurse für die ärztliche Fortbildung 30
Nr. 23, 1005 - 1011 (1980).

16. SIMONSON, B.G., SVEDMYR, N., SKOGK, B. - E., ANDERSON, R., BERGH, N.B.:
In vivo and in vitro studies on alpha-receptors in human airways. Potentiation with bacterial endotoxin.
Scand. J. Resp. Dis. 53, 227 - 236 (1972).

17. STEMMANN, E.A.:
Zur Frage des Anstrengungsasthmas
Therapiewoche 27, 4368 - 4382 (1977).

18. SUTHERLAND, E.W., ROBINSON, G.A., BUTCHER, R.W.:
Some aspects of the biological role of
3 , 5 -monophosphate (cyclic AMP)
Circulation 27, 279 - 306 (1968).

19. SZENTIVANYI, A.:
The -adrenergic theory of bronchical asthma
J. Allergy 42, 203 - 232 (1968).

Lebenslauf

Am 27.11.1951 in Beesten Kreis Lingen geboren.
1958 Einschulung in die Volksschule Beesten.
Nach dem 4. Schuljahr bis zum Abitur im Mai 1972
Besuch des Gymnasiums Georgianums in Lingen.
Im SS 73 Beginn des Chemie- und Biologiestudiums
in Freiburg.
Im WS 74/75 Zulassung zum Medizinstudium in Bochum.
Dort Studium bis zur ärztlichen Vorprüfung.
Anschließend Weiterstudium am Klinikum Essen bis
zur ärztlichen Prüfung im Oktober 80.
Vom 27.10.80 bis 30.6.82 chirurgischer Assistenzarzt
im St. Josef Krankenhaus Essen-Werden. Seit dem
1.7.82 als Assistenzarzt auf der Inneren Abteilung
des St. Josef Krankenhauses in Essen- Kupferdreh tätig.
Seit Dezember 76 verheiratet, ein Kind.